



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**PERFIL DE DOENTES INFETADOS COM *Acinetobacter baumannii* EM UM
HOSPITAL PRIVADO DE VITÓRIA DA CONQUISTA – BAHIA – BRASIL.**

MARCELO COELHO MACHADO

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
MEDICINA TROPICAL**

Maio - 2018



UNIVERSIDADE NOVA DE LISBOA

**PERFIL DE DOENTES INFETADOS COM *Acinetobacter baumannii* EM UM
HOSPITAL PRIVADO DE VITÓRIA DA CONQUISTA – BAHIA – BRASIL.**

MARCELO COELHO MACHADO

**DISSERTAÇÃO PARA OBTENÇÃO DO GRAU DE MESTRE EM
MEDICINA TROPICAL**

Orientadora : Filomena Martins Pereira

Co-orientador : Davi Tanajura Costa

No momento em que estamos diante de um desafio novo com vários obstáculos e dificuldades é que percebemos mais precisamente as nossas limitações e restrições. É preciso, então, buscar alternativas junto às pessoas mais próximas, mais capacitadas e mais virtuosas. Esta busca deve ser pessoal e ter como base a humildade, a curiosidade e a gratidão. No meu caso, encontrei o caminho da superação desses obstáculos e dificuldades na pessoa da professora Filomena Martins Pereira, minha orientadora, de Davi Tanajura Costa, meu co-orientador, de minha esposa Cynthia Matos Brito Coelho, essencial em todos os momentos, e também em minha filha Luíze Brito Coelho. A todos com humildade e gratidão, serei eternamente agradecido. Faço menção também a Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia e os seus constituintes por todo empenho neste projeto.

As infecções pela bactéria *Acinetobacter baumannii* são consideradas um problema significativo em todo o mundo, com a agravante de rapidamente poderem adquirir resistência a várias classes de antibióticos. *Acinetobacter baumannii* é um cocobacilo de coloração Gram negativa responsável por 2-10% de todas as infecções nosocomiais por este tipo de microrganismos, classificado pela Sociedade Americana de Doenças Infeciosas (Infectious Diseases Society of America) como um dos seis microrganismos multirresistentes mais importantes em todo o mundo. No Brasil, dados publicados indicam que esta bactéria é o quinto microrganismo de coloração Gram-negativa mais prevalente, responsável por 6,7% de todas as infecções ocorridas em ambiente hospitalar.

As infecções por *Acinetobacter baumannii* tendem a ocorrer em indivíduos debilitados com co-morbilidades e, na maioria dos casos num ambiente de terapia intensiva. O sítio de infecção é variado, mas o aparelho respiratório é o mais comum. Infecções em outros locais, como aparelho urinário, corrente sanguínea, feridas, sistema nervoso central podem também ocorrer. Para o diagnóstico apropriado destas infecções é fundamental a devida análise microbiológica com cultura e teste de sensibilidade antimicrobiana.

O tratamento das infecções por *Acinetobacter baumannii* é complexo devido ao fato da maioria dos casos ser em indivíduos e infetados por microrganismos multirresistentes. Os principais antibióticos utilizados são os carbapenêmicos e as polimixinas.

Os dados deste estudo foram colhidos de fichas clínicas de 45 doentes infetados com *Acinetobacter baumannii*, aplicando-se um questionário clínico-epidemiológico estruturado, a fim de se descreverem algumas características demográficas, clínicas, procedimentos invasivos, uso de antibióticos, fatores de gravidade, dados laboratoriais, microbiológicos e taxa de mortalidade. Além da análise destes fatores, comparou-se analiticamente o grupo de doentes infetados com microrganismos sensíveis e resistentes aos carbapenêmicos..

A avaliação das diversas variáveis estudadas revelou uma alta mortalidade entre os doentes em que se detetou a presença de *Acinetobacter baumannii*, apesar de não ter havido diferença estatisticamente significativa entre aqueles cujos microrganismos apresentaram sensibilidade vs resistência aos carbapenêmicos. O uso prévio de antibióticos, a permanência hospitalar prolongada e a utilização de diversos procedimentos invasivos foram frequentes nos doentes incluídos neste estudo.

Infection by *Acinetobacter baumannii* have become a significant problem throughout the world, which has become worse because of the fact that such bacteria has a high propensity to rapidly acquire resistance to several classes of antibiotics. *Acinetobacter baumannii* is a Gram-negative coccobacilli responsible for 2-10% of all nosocomial infections by Gram-negative bacteria, classified by the American Society of infectious diseases (Infectious Diseases Society of America) as one of the six most important multidrug-resistant organisms in the world. In Brazil, data indicates that such bacteria is the fifth most common Gram-negative, which is responsible for 6.7% of all infections that occurred in hospitals.

Acinetobacter baumannii infections tend to occur in weakened patients with comorbidities and in good part of the time in an intensive care environment. The site of infection varies, but in most cases the respiratory tract is the most common. Infections in other parts of the body, such as the urinary tract, bloodstream, wounds and central nervous system may occur. A correct diagnosis of these infections needs proper microbiological analysis with culture of the specimens involved and antimicrobial susceptibility testing.

The treatment of infections with *Acinetobacter baumannii* is complex due to the fact that the majority of cases are in weakened patients with a high presence of multi-resistant microorganismis. The main antibiotics used are carbapenemics and polymyxins.

Data was collected in this study through the analysis of medical records from 45 patients infected with *Acinetobacter baumannii*, through a structured clinical-epidemiological questionnaire, in order to describe some demographic and clinical characteristics, invasive procedures, antibiotics use, gravity factors, laboratory, microbiological data and mortality rate; besides the analysis of these factors, a comparison between the group of patients infected with microorganisms susceptible and resistant to carbapenemics.

Evaluation of the several variables studied showed a high mortality among patients with *Acinetobacter baumannii*, although there no statistically significant difference was seen between microroganisms susceptible and resistant to carbapenemics. The use of antibiotics and of various invasive procedures, prolonged hospital admissions were frequently found in the patients evaluated.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AVC – Acidente Vascular Cerebral

CV – Cateterismo Vesical

CVC – Cateter Venoso Central

IC – Intervalo de Confiança

ICC – Insuficiência Cardíaca Congestiva

LPS – Lipopolissacarídeo

mg - miligrama

TAD – Tensão arterial diastólica

TAS – Tensão arterial sistólica

TAMI – Tensão arterial média invasiva

PIC – Pressão intra-craniana

OXA – Oxalase

SNG – Sonda naso-gástrica

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment

UTI – Unidade de terapia intensiva

VMI – Ventilação mecânica invasiva

°C- Grau Celsius

% - Percentual

AGRADECIMENTOS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	5
LISTA ABREVIATURAS E SIGLAS	6
ÍNDICE GERAL	7
ÍNDICE DE TABELAS	9
1. INTRODUÇÃO	10
1.1 – Revisão da literatura	11
1.1.1 - Biologia do agente	11
1.1.2 - Epidemiologia	12
1.1.3 - Patogênese e resistência bacteriana	14
1.1.4 - Manifestações clínicas	15
1.1.5 - Diagnóstico	16
1.1.6 - Tratamento	16
1.1.7 - Prevenção	17
1.2 – Justificativa do tema	18
1.3 – Objectivos	19
2. MATERIAL E MÉTODOS	20
2.1 – Desenho do estudo	21
2.2 – Local do estudo	21
2.3 – Período	21

2.4 – Critérios de inclusão-----	21
2.5 – Critérios de exclusão-----	21
2.6 – Colheita de dados-----	22
2.7 – Definições-----	22
2.8 – Processamento e análise de dados-----	23
2.9- Considerações éticas-----	23
3. RESULTADOS-----	24
4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES-----	35
5.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS-----	47
6.ANEXOS-----	52

Tabela 1	Características gerais da população estudada -----	25
Tabela 2	Diagnóstico principal-----	26
Tabela 3	Sinais e sintomas-----	27
Tabela 4	Dispositivos invasivos-----	28
Tabela 5	Sítio de infecção-----	29
Tabela 6	Antibióticos-----	29
Tabela 7	Dados vitais-----	30
Tabela 8	Comparações entre sensível e resistente-----	33

1.INTRODUÇÃO

1.1 – Revisão da Literatura

1.1.1 – Biologia do agente

Acinetobacter baumannii é um cocobacilo aeróbio estrito de coloração de Gram-negativa, catalase positivo, oxidase negativo, não móvel, não formador de esporos, de aparência curta e arredondada, frequentemente disposto aos pares (Peleg et al. 2008). É considerado ubíquo na natureza e está intimamente associado à infecção relacionada com os cuidados de saúde, uma vez que o “habitat” mais comum deste microrganismo é o ambiente hospitalar. Pertence ao género *Acinetobacter*, sendo uma das suas 33 espécies (Lee et al. 2017). No final dos anos 80, emergiu como um patógeno importante a caracterizando-se por possuir uma elevada capacidade para desenvolver resistência bacteriana e para incorporar determinantes de resistência (Phillips 2015). Devido ao facto de ter sido relatado entre veteranos e soldados que serviram no Iraque e no Afeganistão é comumente referido como “Iraqibacter” (Lee et al. 2017).

Acinetobacter baumannii apresenta geralmente um crescimento fácil em meios laboratoriais comuns com incubação a 37°C, podendo sobreviver durante longos períodos em superfícies húmidas. Esta bactéria pode ser encontrada no homem e em animais como comensal de pele, garganta e aparelho gastrointestinal e em áreas húmidas do corpo. A pele e o trato gastro-intestinal de profissionais de saúde e de doentes pode ser colonizada por *Acinetobacter baumannii*. Este tem sido identificado em material inanimado, como ventiladores, cateteres e equipamentos cirúrgicos. A simplicidade de requerimentos nutricionais e a habilidade em crescer em ambientes com temperaturas médias explica esta capacidade de sobreviver prolongadamente nesses meios inertes. Em unidades de tratamento intensivo, os doentes podem ser contaminados através de várias fontes, tanto esporadicamente como em surtos (Lee et al. 2017; Garnacho et al. 2010)

As infeções por *Acinetobacter baumannii* são as mais graves de todas as causadas pelas espécies de *Acinetobacter*, apesar de ter sido durante muito tempo considerado um patógeno de baixa virulência. Porém, apresenta uma elevada taxa de

sucesso como causa de infecção oportunista da pele, sangue, urina, pulmões e de outros tecidos moles (Phillips 2015).

Devido à dificuldade de diferenciação entre as várias espécies de *Acinetobacter* com base fenotípica, o termo *Acinetobacter calcoaceticus*-*Acinetobacter baumannii* complexo é às vezes utilizado para minimizar tal dificuldade (Lee et al. 2007). Como dito, mais de 33 espécies de *Acinetobacter* têm sido identificadas, mas a grande maioria está dentro deste complexo. *Acinetobacter baumannii* é a espécie mais comum. A atual designação do gênero *Acinetobacter* (do grego *Akinetos*, isto é, não móvel), foi inicialmente proposta por Brisou e Prévot em 1954 (Peleg et al. 2008).

1.1.2 - Epidemiologia

Numerosos estudos têm investigado a epidemiologia das infecções por *Acinetobacter baumannii*. Historicamente, esta bactéria tem sido considerada um patógeno de climas quentes e húmidos. No entanto, as últimas três décadas, *Acinetobacter baumannii* tem se tornado um agente frequente de infecções nosocomiais em climas temperados. Muitas das informações sobre essas infecções são baseadas na investigação de surtos. Os residentes em unidades de cuidados de saúde (home care), sobretudo quando dependentes de ventilação mecânica, têm um risco mais elevado de serem infetados por este microrganismo. A permanência prolongada em unidades de terapia intensiva, cirurgia recente, cateterismo venoso central, traqueostomia, sondagem naso-enteral, exposição às cefalosporinas, quinolonas e carbapenémicos são considerados os principais fatores de risco para essas infecções (Munoz-Price et al. 2008, Fournier 2006, Kollef et al. 2015).

Desde que se tornou habitante hospitalar a bactéria *Acinetobacter baumannii* tem frequentemente um padrão epidemiológico cíclico com surtos sobrepostos a várias outras bactérias. Surtos multi-hospitalares em várias cidades têm sido descritos, a sugerir disseminação inter-institucional (Munoz-Price et al. 2008, Kollef et al. 2015).

Entre os fatores de risco independentes para infecção por *Acinetobacter baumannii*, pode-se citar a presença a ocupação anterior no quarto hospitalar por um doente com infecção por *Acinetobacter baumannii*, alta pontuação em scores de gravidade clínica como APACHE II, tratamento de hemodiálise, estadia prolongada e nutrição parenteral total (Lynch et al. 2017).

Há poucos relatos de infecções comunitárias por *Acinetobacter baumannii*, embora em regiões tropicais ou subtropicais possam ser mais comuns, assim como em doentes com graves co-morbilidades (Towner et al. 2009).

A principal forma de transmissão de *Acinetobacter baumannii* é através do contato direto, sendo que as mãos dos profissionais de saúde são os principais vetores de transmissão. No entanto, tem sido também demonstrada a possibilidade de disseminação por via aérea (Garnacho-Monteiro et al. 2010).

De acordo com dados norte-americanos, *Acinetobacter baumannii* é a décima causa de bacteriemia nosocomial. Esta bactéria também é a quinta mais comum na transmissão hospitalar e o seu intervalo de detecção entre a data da internação hospitalar e a data de detecção do microrganismo em cultura é normalmente muito longo, um dos maiores de entre todos os patógenos nosocomiais (Garnacho-Monteiro et al. 2010).

Nas últimas duas décadas, *Acinetobacter baumannii* tem aumentado em frequência como causa de pneumonia associada aos cuidados de saúde, sendo o agente etiológico desta infecção em 3 a 7% dos casos. *Acinetobacter baumannii* causa 2% das infecções nosocomiais relacionadas com bacteriemia associada a cateter venoso central. Menos frequentemente, também pode causar meningite após neurocirurgia (Phillips 2015).

A mortalidade relacionada com infecções por *Acinetobacter baumannii* depende do sítio da infecção e do estado imunitário do doente e é especialmente elevada nos indivíduos submetidos a transplantes de órgãos (Fournier 2006).

1.1.3 – Patogênese e Resistência Antibacteriana

A patogenicidade de *Acinetobacter baumannii* está associada com a sua habilidade em aderir a uma superfície para assim criar um biofilme sobre as superfícies e as células humanas, de sobreviver num ambiente com escassez de ferro dentro do hospedeiro e de adquirir material genético para maximizar a sua capacidade de desenvolver mecanismos de resistência bacteriana. Este processo de adesão ativa uma resposta inflamatória, onde os neutrófilos têm um papel predominante na resposta do hospedeiro contra *Acinetobacter baumannii*. Este processo de defesa do hospedeiro contra essa bactéria é menos conhecido do que os de outras bactérias de coloração de Gram negativas, mas parece que o LPS de *Acinetobacter baumannii* tem um papel significativo em estimular a defesa do hospedeiro (Phillips 2015, Paterson et al, 2016).

Acinetobacter baumannii é bem conhecido pelos seus mecanismos de resistência bacteriana diferentes, inclusive com capacidade de adquirir mecanismos de resistência oriundos de outras bactérias. Segundo descrito anteriormente, a habilidade desta bactéria para adquirir resistência mais efetivamente do que outras bactérias deve-se a uma íntima associação das várias espécies de *Acinetobacter* com o solo e com a água, que contêm largos reservatórios de bactérias com seus respectivos genes indutores de resistência (Phillips 2015).

Acinetobacter baumannii exerce muito do seu mecanismo de resistência através da expressão de beta-lactamases, de alterações nos canais da parede bacteriana (as porinas) e de bombas de efluxo (Munoz-Price et al. 2008). *Acinetobacter baumannii* tem um número grande de beta-lactamases que inativam penicilinas, cefalosporinas e carbapenémicos. A mais amplamente disseminada com atividade de carbapenemase são as tipo OXA-enzima, que são mais específicas para os carbapenémicos (Garnacho-Monteiro et al, 2010). A perda das porinas da membrana externa bacteriana tem sido associada a resistência aos carbapenémicos.

Através das bombas de efluxo, *Acinetobacter baumannii* pode diminuir a concentração de beta-lactâmicos no espaço periplásmico. Para causar resistência, a bomba de efluxo geralmente age em associação com a superexpressão de beta-lactamases ou carbapenemases. As bombas de efluxo ainda podem expelir quinolonas e tigeciclina e podem remover outros antibióticos (Garnacho-Monteiro et

al. 2010, Dijkshoorn et al. 2007). A mutação genética é outro mecanismo possível de resistência, sobretudo no gene *gyrA* e *parC*, como acontece com a resistência às quinolonas (Munoz-Price et al 2008).

Por seu lado, os mecanismos de resistência às polimixinas incluem a possibilidade de modificação do lípido A da membrana externa bacteriana, clivagem proteolítica da droga e ativação de bombas de efluxo de largo espectro (Garnacho-Monteiro et al. 2010).

Em suma, *Acinetobacter baumannii* é intrinsicamente resistente a vários antibióticos resultante, provavelmente, do uso extensivo de antibacterianos. Os mecanismos de resistência são, em geral, complexos e co-existent (Kempf et al. 2012).

1.1.4 – Manifestações Clínicas

As infeções por *Acinetobacter baumannii* podem envolver qualquer órgão do corpo humano, mas estas predominam no aparelho respiratório, urinário e nas feridas cutâneas. Em muitas instituições, esta bactéria é uma causa emergente de pneumonia, sobretudo em associação com ventilação mecânica. Infeções do sangue por *Acinetobacter baumannii* têm sido responsabilizadas por 1,3% de todas as infeções nosocomiais relacionadas com este local. *Acinetobacter baumannii* é uma causa ocasional de infeção urinária, tipicamente associada a sondas vesicais colocadas durante muito tempo, assim como são características as associadas a atos cirúrgicos e gastrostomias. Meningites podem também ocorrer, sobretudo em doentes após neurocirurgia (Kempf et al. 2012).

1.1.5 – Diagnóstico

A infeção por *Acinetobacter baumannii* deve ser suspeitar-se quando se visualizam cocobacilos no exame microscópico de amostras infetadas com este microrganismo. Tal como observado anteriormente, o isolamento desta bactéria faz-se facilmente em meios de cultura convencionais, mas a diferença entre as espécies

com base fenotípica pode ser difícil. Atenção deve ser dada ao facto de que o referido microrganismo pode ser confundido com outras bactérias, dado o seu diminuto tamanho. Novos métodos que incorporam a reação de cadeia em polimerase parecem ser capazes de efetuar um diagnóstico mais rápido, mas ainda existe necessidade de estudos mais específicos (Paterson et al. 2016).

1.1.6 – Tratamento

O tratamento precoce das infeções por *Acinetobacter baumannii* é mandatório, devido ao alto potencial de mortalidade dos doentes infetados (em particular nos casos de localização respiratória ou sanguínea), embora o tratamento ótimo não tenha sido estabelecido até ao presente momento, uma vez que não existem estudos prospetivos randomizados (Lynch et al. 2017, Karageorgopoulos et al. 2008).

Além da antibioterapia precoce são necessárias outras medidas, como o retirar de cateteres (caso estejam relacionados com a infeção) e de desbridamento no caso de localização cutânea e de partes moles na presença de coleções purulentas ou de tecido necrótico (Phillips 2015).

Quando se suspeita de infeções graves por *Acinetobacter baumannii* com perfil de resistência aos carbapenémicos, o tratamento empírico com uma polimixina combinada com um carbapenémico parece ser a opção mais apropriada (Kempf et al. 2012). O uso isolado de polimixinas tem sido pouco estudada, pelo que na literatura médica os dados são muitos limitados (Lynch et al. 2017, Qureshi et al. 2015, Srinivas et al. 2017).

As cefalosporinas de terceira ou quarta geração são uma opção apenas em 20 a 40% dos doentes, e atualmente não são consideradas uma opção confiável, pelo que estão indicadas unicamente nos casos de susceptibilidade comprovada a esta classe. O sulbactam tem grande atividade bactericida contra *Acinetobacter baumannii*, sobretudo em altas doses, mas a evidência científica para o seu uso clínico contra estas infeções é limitado a pequenas séries. As fluoroquinolonas raramente são uma opção, pois globalmente pouco mais do que 30% dos doentes infetados por *Acinetobacter*

baumannii são considerados susceptíveis a esta classe (Lynch et al. 2017, Towner 2009).

As polimixinas são geralmente muito ativas contra estirpes de *Acinetobacter baumannii* multiresistentes, embora já se comece a relatar um aumento da resistência em algumas regiões. Usualmente, são usadas em associação com os carbapenêmicos. Com base em estudos retrospectivos, há publicações que afirmam que a mortalidade é menor com a terapia combinada e a taxa de erradicação microbiológica maior com a combinação destas duas classes (Quereshi et al. 2015, Srinivas et al. 2017, Cai et al. 2012, Falagas et al. 2009).

A tigeciclina não é recomendada por alguns autores para tratar infecções graves por *Acinetobacter baumannii*, embora tenha uma boa atividade “in vitro” contra esta bactéria, porque não se dispõe de estudos clínicos que permitam avaliar a sua eficácia, pela ausência de ensaios randomizados com um maior número de doentes. Estudos retrospectivos disponíveis apontam para uma maior mortalidade em indivíduos sob uso de tigeciclina quando comparada com as polimixinas, especialmente quando se refere a infecções do tipo pneumonia e bacteriémias (Lynch et al 2017, Al Sweih et al 2015).

1.1.7 - Prevenção

As medidas de controlo da infeção necessitam de ser agressivas e devem incluir a identificação da fonte de infeção, higienização ambiental rigorosa e repetitiva, precauções de contato, higienização das mãos com técnica adequada e isolamento dos indivíduos infetados ou colonizados, sendo estas as medidas imperativas na prevenção de infeções por *Acinetobacter baumannii* (Poirel et al. 2006). Em adição, o cuidado no uso racional de antibióticos por um tempo o mais abreviado possível e uma abordagem mais adequada na otimização do tempo de permanência podem ter um impacto positivo na prevenção desta infeção letal.

1.2 – Justificação do tema

Nos últimos anos, nos diversos hospitais de Vitória da Conquista tem havido isolamento de estirpes de *Acinetobacter baumannii* com um padrão de resistência variável. Além disso, há registo de vários casos fatais. No entanto, não foi feito nenhum estudo na cidade para se conhecer melhor esta realidade, no sentido, sobretudo, de se avaliar as particularidades locais que possam ser divergentes da realidade mundial apresentada pela literatura médica. Atualmente não se tem conhecimento sobre a abordagem clínica destes doentes e sobre quais as medidas preventivas que seriam mais pertinentes para a situação local.

Este estudo tem como finalidade esclarecer o perfil epidemiológico destes doentes, as formas de apresentação clínica da doença, os fatores de risco e os hábitos terapêuticos locais no que concerne ao uso de antibióticos e ao perfil de resistência antimicrobiana. A relevância clínica e epidemiológica das infeções por *Acinetobacter baumannii* demonstram a necessidade de se conhecer melhor o cenário no maior hospital privado da região sudoeste da Bahia, o quinto maior estado do Brasil.

De posse de tais dados poderemos, no futuro, colocar em prática medidas locais de prevenção e eventualmente melhorar a abordagem clínica e terapêutica desta doença infecciosa que pode ser letal.

1.3 - Objetivos

1.3.1 - Objetivo Geral

Analisar o perfil epidemiológico e clínico e a abordagem terapêutica das infecções por *Acinetobacter baumannii* em doentes adultos em uma Unidade de Terapia Intensiva de um hospital privado de Vitória da Conquista-Bahia-Brasil.

1.3.2 - Objectivo Específico

- Descrever as principais características demográficas, clínicas e epidemiológicas de doentes infetados por *Acinetobacter baumannii* em um hospital privado de Vitória da Conquista-Bahia

- Descrever o perfil de suscetibilidade antimicrobiana de *Acinetobacter baumannii* na população estudada.

- Analisar comparativamente o perfil demográfico, epidemiológico e clínico de doentes com infecção por *Acinetobacter baumannii* sensível e resistente aos carbapenêmicos na população estudada.

- Estimar o risco de infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos na população estudada.

- Avaliar a letalidade das infecções por *Acinetobacter baumannii*.

2. MATERIAIS E MÉTODOS

2. Materiais e Métodos

2.1 - Desenho do estudo

Estudo coorte descritivo retrospectivo com análise comparativa de variáveis de doentes adultos infetados com *Acinetobacter baumannii* em um hospital de Vitória da Conquista – Bahia – Brasil.

2.2 - Local do estudo

Hospital privado de Vitória da Conquista – Bahia (Hospital SAMUR) a compreender pacientes internados em Unidade de Terapia Intensiva ou em enfermarias. Trata-se de um hospital de médio porte com doze leitos de UTI e 60 leitos de enfermaria.

2.3 - Período

O presente estudo teve lugar entre janeiro de 2013 e dezembro de 2015.

2.4 - Critérios de Inclusão

Neste estudo foram incluídos todos os doentes internados no hospital e período acima referidos, dos quais se obtiveram amostras de cuja cultura se isolou *Acinetobacter baumannii*. Todos estes indivíduos foram internados por síndrome infecciosa, caracterizado por sintomas relacionados com o órgão/tecido/aparelho envolvido (respiratório, urinário, feridas, sangue), adicionado a sinais clássicos gerais de infeção como febre ou hipotermia, leucocitose ou leucopenia, ou sinais de disfunção orgânica. No total foram estudados 45 pacientes.

2.5 - Critérios de exclusão

Doentes sem evidência de infeção por *Acinetobacter baumannii* foram excluídos do presente estudo.

2.6 - Colheita de dados

A colheita de dados foi efetuada a partir das fichas clínicas dos 45 doentes selecionados e estudados de acordo com um questionário padrão específico (anexo 1), elaborado de modo a obter dados de variáveis demográficas, como género, idade, local de e tempo de internamento (UTI, enfermaria ou ambos), data do óbito ou da alta hospitalar quando aplicável, tempo desde a admissão até à deteção de *Acinetobacter baumannii*, tempo de detecção da bactéria até ao óbito ou alta hospitalar, quadro clínico, comorbilidade principais, dados vitais (FC, FR ,PA, temperatura axilar, glicémia capilar, oximetria de pulso), antibióticos utilizados e seu tempo de uso, dados da cultura com antibiograma, procedimentos invasivos realizados (ventilação mecânica invasiva, cateterismo venoso central, cateterismo arterial para medida de pressão arterial invasiva, sondagem vesical, pressão intracraniana, sonda nasogástrica e seus respetivos tempos de duração, índice de gravidade clínica (escore S.O.F.A), dados de função orgânica (uso de drogas vasoconstritoras, creatinina, bilirrubinas, plaquetas, relação PaO₂/FiO₂) e leucograma.

2.7 - Definições

Sensível : quando o microrganismo isolado é inibido pela Concentração Inibitória Mínima (CIM) do antibacteriano, padronizado para os testes de sensibilidade, cuja dose utilizada seja a recomendada para o tratamento do sítio envolvido.

Resistente : quando o microorganismo isolado não é inibido pela CIM do agente antimicrobiano.

Multirresistente : *Acinetobacter baumannii* resistente a três ou mais classes de antibióticos para os quais deveria apresentar-se sensível (Falagas et al. 2006).

Home care : unidade domiciliar de cuidados avançados de saúde.

Tempo de desfecho: tempo de admissão hospitalar até ao óbito ou à alta hospitalar.

2.8 - Processamento e análise de dados

A análise descritiva e comparativa das principais variáveis relacionadas no questionário estruturado foi efetuada (anexo 1). Para tal utilizaram-se medidas de frequência como média, mediana, desvio padrão, proporções e avaliação comparativa com os testes T student e qui-quadrado. Para a realização da análise estatística foi criado um banco de dados no programa Statistical Package for Social Science (SPSS/PC-20.0). O nível de significância admitido foi de $p < 0,05$.

2.9 – Considerações éticas

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da Universidade Estadual do Sudoeste da Bahia (CAAE: 83428918.1.0000.0055). Quem estiver interessado em encontrar este documento pode ter acesso ao mesmo no portal www.plataformabrasil.com.br através do número exposto acima entre parênteses.

3. RESULTADOS

3.Resultados

Durante o período de 2013 a 2015 foram registados 45 doentes internados no Hospital SAMUR em Vitória da Conquista - Bahia com culturas de várias amostras com crescimento de *Acinetobacter baumannii* . Todos estes doentes foram incluídos no presente estudo, tendo sido considerados casos de infecção por *Acinetobacter baumannii* com expressão clínica infecciosa.

As características gerais da população estudada estão descritas na Tabela 1.

Tabela 1 – Características gerais da população estudada (n=45)

Variável	n(%) / média ± dp
Género	
<i>Masculino</i>	26 (57,8)
<i>Feminino</i>	19 (42,2)
Idade	68,77 ± 20,72
Tempo de internamento (n=24)	77,25 ± 51,01
Tempo para óbito (n=21)	60,42 ± 51,31
Desfecho (n=45)*	69,40 ± 51,27
Local de internamento	
<i>UTI</i>	12 (26,7)
<i>Enfermaria</i>	3 (6,7)
<i>Ambos</i>	30 (66,7)

*óbito ou alta da unidade

A média de idade da população estudada foi de $68,7 \pm 20,72$ anos. A infeção por *Acinetobacter baumannii* foi mais prevalente no género masculino 57,8% (26/45). O tempo médio de internamento para os 24 sobreviventes foi de $77,3 \pm 51,0$ dias e o dos 21

3. RESULTADOS

que faleceram foi de 60,4±51,31. O tempo para o desfecho, que engloba o tempo de internação de sobreviventes e os de falecidos, foi de 69,4±51,3.

Dos 45 doentes estudados com infecção por *Acinetobacter baumannii*, 12 (26,7%) ficaram internados exclusivamente na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), 3 (6,7%) na enfermaria e a maioria 30 (66,7%) em ambas as unidades citadas.

Quanto aos diagnósticos principais no momento da admissão hospitalar, os quais se encontram descritos na Tabela 2, podemos constatar que o diagnóstico mais frequente foi de doenças infecciosas em 16/45 (36,6%), dos indivíduos estudados (pneumonias, infecções do aparelho urinário, piodermites, celulites, osteomielites ou pielonefrites), seguido de trauma em 12 (26,7%) e de doenças cardiovasculares em 7/45 (15,6%).(insuficiência cardíaca congestiva, infarto agudo do miocárdio, fibrilhação atrial ou acidente vascular cerebral).

Tabela 2 – Diagnóstico principal (n=45)

Variável	n (%)
Doenças Infecciosas	16 (36,6)
Trauma	12 (26,7)
Doença Cardiovasculares	7 (15,6)
Neoplasias	4 (8,9)
Doenças Ortopédicas	2 (4,4)
Doenças Respiratórias	2 (4,4)
Doenças Metabólicas	1 (2,2)
Doenças do Aparelho Digestivo	1 (2,2)

No que se refere à apresentação clínica no momento da admissão, em 19/45 (42,2%) dos participantes deste estudo existiram sinais e sintomas neurológicos (confusão mental, sonolência, torpor, coma e déficit motor), seguido de dispneia em 14/45 (31,1%) e dor em 12 (26,7%). Os demais sinais e sintomas foram tosse em 9/45 (20%), sinais cutâneos (úlceras, exsudado purulento, calor, rubor, edema) em 7/45 (15,6%), febre em 7/45(15%), vômitos em 5/45 (11%) e hipotensão em 4/45 (8,9%) e hemorragia

digestiva em 1 (2,2%). Tais dados clínicos estão destacados na Tabela 3.

Tabela 3 – Sinais e sintomas clínicos dos participantes incluídos no estudo (n=45)

Sinais ou Sintomas	n(%)
Sinais neurológicos**	19 (42,2)
Dispneia	14 (31,1)
Dor	12 (26,7)
Tosse	9 (20)
Sinais cutâneos*	7 (15,6)
Febre	7 (15)
Vômitos	5 (11)
Hipotensão	4 (8,9)
Hemorragia	1 (2,2)

* Pus, edema, calor, rubor

** Diplopia, torpor, letargia, déficit motor ou sensitivo, redução de sensório

No que concerne à procedimentos invasivos realizados nos doentes antes do diagnóstico laboratorial definitivo (detecção da bactéria *Acinetobacter baumannii*), cateterismo venoso central (CVC) foi efetuado em 43/45 (95,6%) e cateterismo vesical (CV) em 39/45(86,7%), sendo estes os procedimentos mais comumente realizados. A duração média em dias do uso de CVC foi de $51,5 \pm 46,1$ dias, e do CV de $44,4 \pm 41,14$ dias.

Dos 45 indivíduos estudados, 38 (84,4%) foram intubados e submetidos a ventilação mecânica invasiva (VMI), com uma duração média de $48,1 \pm 46,77$ dias. Um total de 36 doentes (80%) foram submetidos a um cateterismo arterial para medida de tensão arterial média invasiva (TAMI), com uma duração média de $35,4 \pm 34,1$ dias. Além disso, uma sondagem nasogástrica foi efetuada em 38 participantes (84,4%) com tempo médio de $55,15 \pm 44,95$ dias. A dois (4,4%) foi-lhes colocado um cateter para

3. RESULTADOS

medida de pressão intra-craniana (PIC), o qual foi retirado ao fim de $14,5 \pm 0,7$ dias. Somente dois (4,4 %) não foram submetidos a nenhum procedimento invasivo.

Tabela 4 – Procedimentos invasivos (n=45)

Procedimento invasivo	n (%)	Duração (média \pm dp)
VMI	38 (84,4)	$48,1 \pm 46,77$
CVC	43 (95,6)	$51,53 \pm 46,11$
CV	39 (86,7)	$44,38 \pm 41,41$
TAMI	36 (80)	$35,44 \pm 34,07$
SNG	38 (84,44)	$55,15 \pm 44,95$
PIC	2 (4,4)	$14,5 \pm 0,7$

VMI= ventilação mecânica invasiva ; CVC= cateter venoso central ; CV= cateterismo vesical
TAMI= tensão arterial média invasiva; SNE= sonda nasogástrica; PIC=pressão intra-craniana

Como podemos observar na Tabela 5 e nos 45 indivíduos anteriormente mencionados, o local da infecção por *Acinetobacter baumannii* mais comum foi o aparelho respiratório em 21 (46,7%), seguido de feridas (úlceras de decúbito, ferida cirúrgica e feridas em geral) em 11 (24,4%), bacteriemia relacionada com um cateter venoso central (CVC) em 8 (17,8%) e infecção urinária em três (6,7%). Apenas dois doentes (4,4%) tiveram infecção pela referida bactéria em mais do que um local.

Tabela 5 – Local da infecção

Local da Infecção	n (%)
Aparelho respiratório	21 (46,7)
Feridas*	11 (24,4)
Bacteriemia**	8 (17,8)
Aparelho urinário	3 (6,7)
Múltiplos locais	2 (4,4)

* úlcera de decúbito ** relacionada a cateter venoso central

As comorbidades mais frequentes nos indivíduos estudados (45) no momento da admissão hospitalar foram as doenças cardiovasculares (acidente vascular cerebral,

3. RESULTADOS

insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial periférica, fibrilhação atrial) em 37 (80,2%). Diabetes mellitus II foi a segunda mais comum, num total de 15 (33%) doentes, sendo que oito participantes (17,7%) sofriam de neoplasias e quatro (8,9%) de doenças respiratórias (DPOC).

Os antibacterianos prescritos com maior frequência e respetivo tempo médio de uso foram piperacilina-tazobactam em 29/45 (64,4%) dos doentes com uma administração de $8,5 \pm 5,3$ dias, seguida de meropenem em 27/45 (60%) com uma média de $13,0 \pm 4,5$ dias e cefepime em 24/45 (53,3%) durante $8,8 \pm 4,2$ dias, seguidos de ciprofloxacina, polimixina e tigeciclina, conforme a Tabela 6.

Tabela 6 – Antibióticos administrados (n=45)

Antibióticos	n (%)	Duração média \pm dp
Piperacilina-Tazobactam	29(64,4)	$8,5 \pm 5,27$
Meropenem	27(60)	$13 \pm 4,46$
Cefepime	24(53,3)	$8,8 \pm 4,21$
Ciprofloxacina	20(44,4)	$7,45 \pm 5,43$
Polimixina B	18(40)	$11,11 \pm 5,67$
Tigeciclina	3(6,7)	$10,66 \pm 0,57$

Ainda com referência aos antibióticos, constata-se que durante o internamento e antes da deteção em cultura de *Acinetobacter baumannii*, estes foram administrados a todos os doentes participantes no estudo (100%). De forma mais detalhada, piperacilina e quinolonas foram prescritas a 39 (73,4%), isolada ou combinadamente. De todos os 45 indivíduos estudados, apenas a seis (13,3%) não foi prescrito nenhum dos dois antimicrobianos.

A mediana de dias entre a admissão hospitalar até à deteção de cultura positiva para *Acinetobacter baumannii* foi de 31. A mediana de dias após o aparecimento de cultura positiva até a o óbito foi de 7,5.

3. RESULTADOS

Quanto à permanência hospitalar pode verificar-se que a quase totalidade dos participantes teve um internamento igual ou superior a dez dias: 42/45 (93,3%) estiveram neste grupo, sendo que 33/45 (73,8%) ficaram internados por um tempo superior a trinta dias.

A Tabela 7 evidencia os dados vitais do dia em que se isolou e identificou em cultura de *Acinetobacter baumannii*. Estes dados vitais ficaram assim distribuídos: a temperatura axilar máxima foi de $38,6 \pm 36,7$ °C; a média de frequência cardíaca foi de $91 \pm 27,6$; a média da frequência respiratória de $24 \pm 24,1$; da glicemia de $172 \pm 78,7$; da Tensão Arterial Sistólica (TAS) e Arterial Diastólica (TAD) 131 ± 32 e $70 \pm 15,9$, respetivamente; e a média da escala de Coma Glasgow foi de $10,2 \pm 3,7$.

Tabela 7 – Dados vitais na altura da identificação em cultura da bactéria

Dados Vitais	Mínimo	Máximo	Média \pm dp
Temperatura axilar	32	38,6	$36,76 \pm 1,41$
Frequência cardíaca	44	140	$91 \pm 27,64$
Frequência respiratória	15	40	$24 \pm 24,1$
Glicémia	54	425	$172 \pm 78,7$
TAS	75	204	$131 \pm 32,09$
TAD	40	115	$70,77 \pm 15,92$
Glasgow	3	15	$10,2 \pm 3,7$

Quando se avaliou o perfil de resistência antibacteriana de bactéria *Acinetobacter baumannii* na população estudada, constatou-se que em 13/45 (28,9%) dos doentes com infeção pela referida bactéria, o perfil de sensibilidade a vários antibióticos. Os aminoglicosídeos, a polimixina e a tigeciclina eram os únicos antibióticos aos quais *Acinetobacter baumannii* era sensível em 10 (22,2%) dos indivíduos. A dupla polimixina e tigeciclina foram as únicas drogas ativas contra *Acinetobacter baumannii* em cinco (11,1%) doentes e em três (6,7%) a bactéria foi sensível apenas aos aminoglicosídeos (amicacina e gentamicina) e polimixina.

E um (2,2%) doente, a bactéria foi somente sensível a carbapenémicos (meropenem e imipenem). Verifica-se, assim, que 31/45 (68,9%) foram infectados por *Acinetobacter baumannii* carbapenémico resistente, e 14 (31,1%) por *Acinetobacter baumannii* carbapenémico sensível.

Na análise do tópico mortalidade, verifica-se que 21 (46,7%) dos doentes (45) faleceram. No subgrupo de foco respiratório da infecção, 10 (47%) indivíduos morreram, enquanto que tal aconteceu em 5/8 (62,5%) com *Acinetobacter baumannii* em corrente sanguínea. Nos de foco em feridas, a mortalidade foi de 3 (27,2%) e no subgrupo a sofrer de doenças neurodegenerativas (Doença de Alzheimer e Doença de Parkinson), a mortalidade foi de 6/7 (83%).

Entre os 45 doentes com infeção por *Acinetobacter baumannii*, o índice SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) médio foi de $8 \pm 3,7$, sendo que 29 (64,4%) obtiveram um índice igual ou superior a 9. Ainda sobre o índice SOFA, constata-se que o SOFA médio dos sobreviventes foi de $7 \pm 4,5$ e o índice SOFA médio dos falecidos foi de $9 \pm 2,2$.

A análise comparativa entre pacientes infectados por *Acinetobacter baumannii* carbapenémico sensível e carbapenémico resistente, mostrada na Tabela 8, revela de forma mais detalhada que o tempo médio de desfecho em dias (tempo para alta hospitalar ou morte) foi de $38,8 \pm 24,0$ no grupo denominado sensível e de $83,2 \pm 54,5$ para o grupo denominado resistente, o que foi considerado estatisticamente significativo ($p < 0,01$). O tempo médio em dias para que a cultura se tornasse positiva (tempo entre a data da admissão hospitalar e a data da detecção do agente estudado) foi de $20,9 \pm 17,2$ para o grupo com estirpe sensíveis, e de $50,8 \pm 43,1$ para o grupo com resistentes, o que também foi considerado estatisticamente significativo ($p < 0,05$). A idade média dos doentes nos quais se isolaram estirpes sensíveis foi de $65,14 \pm 27,1$ enquanto que nos das resistentes foi de $70,4 \pm 17,36$.

Quanto ao género, o grupo com estirpes sensíveis da bactéria em estudo foi composto de 6/14 (42,9%) doentes do género feminino, e de 8/14 (57,1%) do género

masculino. O grupo com estirpes resistentes foi constituído por 13/31 (41,9%) doentes do género feminino, e 18 (58,1%) do género masculino.

Ainda sobre a análise comparativa entre os doentes com estirpes sensíveis e resistentes aos carbapenémicos, pode verificar-se na Tabela 8 que quanto ao sítio infeccioso, tanto o primeiro como o segundo grupos apresentaram o aparelho respiratório como o principal foco de infeção, 5/14 (35,7%) e 16/31 (51,6%) dos casos, embora também no grupo de estirpes sensíveis as amostras de sangue tiveram o mesmo percentual citado para o aparelho respiratório, 5/14 (35,7%). As amostras de feridas foram as segundas mais frequentes no grupo em que se identificaram estirpes resistentes, 7/31 (22,6%), e no grupo em que se isolaram estirpes sensíveis, tais amostras foram as terceiras mais frequentes, 4/14 (28,6%). Em nenhuma das amostras de urina se isolou uma estirpe sensível, mas 3/31 (9,7%) dos doentes com estirpes resistentes tiveram este sítio como porta de entrada para o microrganismo estudado. Finalmente, 2/31 (6,5%) do grupo com estirpes resistentes tiveram mais de um sítio de infeção, enquanto que no grupo sensível não foi registado nenhum caso de infeção de mais de um local.

3. RESULTADOS

Tabela 8 – Comparações entre os grupos de indivíduos nos quais se isolaram estirpes de *Acinetobacter baumannii* sensíveis vs resistentes aos carbapenêmicos

	<i>Carbapenémico</i> <i>Sensível</i> <i>média ± dp/n(%)</i> <i>(n=14)</i>	<i>Carbapenémico</i> <i>Resistente</i> <i>média ± dp/n(%)</i> <i>(n=31)</i>	<i>p</i>
Tempo desfecho (dias)*	38,79 ± 23,99	83,23 ± 54,51	<0,01 ¹
Tempo isolamento (dias)	20,85 ± 17,21	50,83 ± 43,12	<0,05 ¹
Idade	65,14 ± 27,14	70,39 ± 17,36	0,43 ¹
Gênero			
<i>Feminino</i>	6(42,9)	13(41,9)	0,95 ²
<i>Masculino</i>	8(57,1)	18(58,1)	
Local Infecção			
<i>Aparelho respiratório</i>	5(35,7)	16(51,6)	
<i>Ferida</i>	4(28,6)	7(22,6)	
<i>Sangue</i>	5(35,7)	3(9,7)	0,16 ²
<i>Urina</i>	0	3(9,7)	
<i>Múltiplo</i>	0	2 (6,5)	
Ventilação Mecânica	10(71,4)	28(90,3)	0,12 ²
S.O.F.A Médio	6,78±4,04	8,48±3,49	0,15 ¹
Noradrenalina	9(64,3)	25(80,6)	0,23 ²
Leucocitose	12357±1440	22019±5613	0,06 ¹
Mortalidade	7(50)	14(45,2)	0,76 ²

*morte ou alta da unidade 1 teste T student 2 teste qui quadrado

Na continuação da análise comparativa entre os dois grupos expostos na Tabela 8, observou-se que 10/14 (71,4%) dos indivíduos infetados por estirpes de *Acinetobacter baumannii* sensíveis aos carbapenêmicos foi submetido a ventilação mecânica. O mesmo procedimento invasivo foi realizado em 28/31 (90,3%) dos infetados com estirpes resistentes aos carbapenêmicos. No que diz respeito à comparação de gravidade da infecção, observou-se que os indivíduos infetados com estirpes sensíveis tinham um índice S.O.F.A médio de 6,78±4,04, enquanto que os do outro grupo apresentavam 8,48±3,5. No grupo de estirpes sensíveis, a 9/14 (64,3%) foi administrada noradrenalina. O mesmo fato ocorreu no grupo com estirpes resistente em 25 (80,6%). Na comparação entre os dois grupos no que concerne à

leucometria, analisando a Tabela 8, verifica-se que a leucometria média no grupo com estirpes sensíveis foi de $12357 \pm 1440 \text{ cel/mm}^3$, sendo que no de resistentes foi de 22019 ± 5613 . A análise comparativa da mortalidade entre os dois grupos revelou que 7 (50%) dos doentes do grupo com estirpes sensíveis faleceram, o mesmo tendo acontecido em 14/31 (45,2%) dos das resistentes, o que não foi considerado estatisticamente significativo ($p=0,76$).

A creatinina média dos indivíduos estudados e tratados com antibióticos foi de $1,2 \pm 0,9$. A mediana da creatinina foi de 0,9. Em 14/45 (31,1%) dos participantes do estudo foram verificados níveis de creatinina superiores a 1,2 mg/dl. Dos 18 doentes a quem foi administrada polimixina, 6/18 (30%) evoluíram com um nível de creatinina elevado, considerado como um valor acima de 1,2 mg/dl. O número médio de plaquetas foi de 318248 ± 196281 , o de linfócitos foi de 2096 ± 3096 e da bilirrubina total foi de $0,6 \pm 0,3$.

Na avaliação do aspeto sazonalidade da infeção na população estudada, observa-se que 26/45 (57,8%) dos doentes foram infetados durante os meses mais frios da região onde o estudo foi feito, como abril, maio, junho, julho, agosto e setembro. O restante, 19/45 (42,2%) indivíduos adoeceram nos meses mais quentes como outubro, novembro, dezembro, janeiro, fevereiro e março.

Na avaliação de risco para infeção por *Acinetobacter baumannii* carbapenémico resistente, observou-se que a variável permanência hospitalar maior do que 60 dias foi considerada estatisticamente significativa para aumento de risco para infeção por estirpes resistentes (*odds ratio* 2,25 / IC 95% 1,8 – 5,0) e $p = 0,008$. A avaliação de risco para outras variáveis não se mostraram estatisticamente significativas, como ventilação mecânica invasiva (*odds ratio* 3,73 / IC 95% 1,44 - 6,3) e $p = 0,12$; tensão arterial invasiva (*odds ratio* 2,08 / IC 95% 1,39 - 6,45) e $p = 0,34$; diabetes mellitus II (*odds ratio* 2,31 / IC 95% 0,36 – 2,21) e $p = 0,26$; home care (*odds ratio* 3,3 / IC 95% 0,6-9,41) e $p = 0,16$.

4. DISCUSSÃO E CONCLUSÕES

4. Discussão e conclusões

O presente estudo evidenciou o impacto na morbidade e mortalidade das infecções ocasionadas por *Acinetobacter baumannii* num hospital privado do interior do Estado da Bahia – Brasil. Os dados apresentados no estudo, expostos nas diversas variáveis estudadas, dão substância a esta afirmação. Várias publicações têm descrito o aumento que das infecções por *Acinetobacter baumannii*, tendo chamado a atenção da comunidade científica de todo o mundo devido ao seu potencial para originar permanência prolongada em ambientes nosocomiais e a sua propensão para rapidamente desenvolver resistências a várias classes de antibióticos (Sunenshine et al. 2007). *Acinetobacter baumannii* tem vindo a ser reconhecido como um agente infeccioso importante, particularmente nos casos de pneumonia associada a ventilação mecânica, bacteriemia, infecção de feridas e de partes moles, assim como de infecção urinária (Wareham et al. 2008).

Infeções nosocomiais por *Acinetobacter baumannii* têm sido associadas a um aumento do risco de mortalidade entre 8% a 40% e estudos recentes têm relatado taxas de resistência elevadas em todo o mundo, com destaque para o Sudoeste Asiático e América Latina (Lemos et al. 2013). No Brasil, com as suas proporções continentais e alta diversidade geográfica e económica, a resistência bacteriana coloca-se como um grande desafio e tendo sido relatado taxas de *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenémicos de cerca de 25% a 45% (Rossi. 2011) .

Estudos brasileiros para se avaliar características clínicas, epidemiológicas e diferenças entre as infecções por *Acinetobacter baumannii* resistente ou sensíveis aos carbapenémicos são escassos, sobretudo na região do Nordeste do Brasil, local onde o presente estudo foi desenvolvido. Com o fim de se perceber esta realidade decidiu-se efetuar este estudo com o fim de conhecer as características demográficas e clínicas, as exposições aos procedimentos invasivos e aos antibióticos numa população infetada com *Acinetobacter baumannii*, com especial interesse na análise comparativa entre as infecções por estirpes de *Acinetobacter baumannii* sensíveis e resistentes aos carbapenémicos.

Quanto às características gerais dos 45 doentes estudados, verificou-se que 57,8% dos mesmos eram do género masculino., sendo este resultado semelhante encontrado em outro estudo brasileiro, que relata uma predominância de 56% do género masculino (Dias et al. 2017). Aliás, este fator já foi considerado de risco para bacteriemia por *Acinetobacter baumannii* multirresistente (Wareham et al. 2008). No entanto, neste estudo, e apesar de haver uma predominância mais elevada de infeções por estirpes do microrganismo em estudo resistentes aos carbapenémicos entre indivíduos do género masculino (58,1%), não foi considerado estatisticamente significativo. Na questão da faixa etária, a idade média foi de 68,8 anos, também de acordo com o descrito em outros estudos (Zilberberg et al. 2016; Sheng et al. 2010). As possíveis explicações para este resultado poderiam ser o uso mais frequente dos serviços de saúde por esta população mais idosa, somado a uma possível maior exposição aos procedimentos invasivos (Chopra et al. 2013).

Entre os fatores de risco tradicionais para a infeção por *Acinetobacter baumannii* está a permanência hospitalar prolongada (Lynch et al. 2017). Tal facto foi explicitamente demonstrado no nosso estudo com uma média de 69,40 dias, inclusivamente com resultado estatisticamente significativo quando maior do que sessenta dias para risco aumentado de infeção resistente aos carbapenémicos. Esta relação entre resistência e permanência hospitalar prolongada também foi citada por Sheng et al (2010), que definiu este fator como risco independente para infeção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenémicos.

Como assinalado acima, a permanência hospitalar prolongada é um dos principais fatores de risco para infeções por *Acinetobacter baumannii* (Kempf et al. 2012; Towner 2009; Lynch et al. 2017). No entanto, a média deste estudo é de 69,4 dias de internamento hospitalar, superior ao descrito em outra série brasileira, que relata uma média de 45 dias (Dias et al. 2017). A permanência hospitalar prolongada pode potencializar as chances de exposição a *Acinetobacter baumannii*, sobretudo pela conhecida capacidade deste de permanecer durante longo tempo no ambiente hospitalar (Munoz-Price 2008).

Na variável diagnóstico principal no momento da admissão hospitalar, observou-se como segundo diagnóstico mais frequente trauma, em 26,7% dos doentes, o que vem sendo identificado recentemente pela literatura médica como fator de risco para colonização e infecção por *Acinetobacter baumannii* (Watkins et al. 2016). Caricato et al. (2009) também relatam uma incidência aumentada de infecções por *Acinetobacter baumannii* em indivíduos traumatizados, com destaque para os traumas mais graves, mas sem conseguirem relacionar a infecção com aumento o da mortalidade. Uma das possíveis justificações para este aumento da infecção nesta população é a utilização habitual de antibióticos nos doentes com trauma, além da maior chance de sobrevivência desta população nos dias atuais.

A apresentação clínica dos doentes deste estudo no momento da admissão foi marcada pela maior predominância de achados neurológicos em 42,2% dos mesmos, como, por exemplo, rebaixamento do nível de consciência. Esta situação clínica pode estar relacionada com os dois diagnósticos principais mais frequentemente encontrados (doenças infecciosas e trauma) e com as suas conhecidas associações como delirium (Marcantonio 2017), sobretudo na população idosa hospitalizada, que foi predominante no presente estudo. A dispneia foi também um dado relevante, evidenciado em 31,1% dos doentes. Na população estudada este sintoma justifica-se pela frequência elevada de disfunção respiratória com necessidade de ventilação mecânica. O facto de apenas 15% dos participantes se apresentarem com temperatura elevada deve ser evidenciado, uma vez que o principal diagnóstico na admissão destes indivíduos ter sido uma doença infecciosa. O perfil da população com uma faixa etária mais elevada e mais debilitada pode ser uma das explicações para a ausência desse dado clínico em maior escala.

A presença de equipamentos invasivos é um achado quase universal em estudos sobre infecções por agentes bacterianos que originam infecções nosocomiais e extremamente relacionados com infecção por *Acinetobacter baumannii* em diversas publicações (Munoz-Price et al. 2013; Routsis et al. 2013). No nosso estudo, encontramos taxas elevadas de procedimentos invasivos com valores superiores a 90% de uso de ventilação mecânica invasiva nos doentes infectados por estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenémicos e de 71,4% dos infectados por

estirpes sensíveis, diferindo de Sheng et al. (2010) que relataram uma taxa de 52,7 % de ventilação mecânica infetados por *Acinetobacter baumannii*. O mesmo no que diz respeito aos outros procedimentos invasivos, como cateterismo venoso central (95,6%) e cateterismo vesical (86,7%), contra 69,2% e 61,5%, respectivamente em Sheng et al. (2010). Diferenças eventuais na gravidade dos casos e na abordagem médica quanto ao grau de invasão podem ser as explicações para tal divergência de valores. Apesar de haver uma maior frequência de uso de ventilação mecânica invasiva no grupo de infetados com estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos (90,3%) neste estudo, a relação não foi estatisticamente significativa. Uma explicação poderá ser devido a que quase todos os doentes se submeteram a este procedimento durante o internamento hospitalar, o que pode alterar resultado estatístico. Ainda sobre o tópico de ventilação mecânica, existiu uma mortalidade de 47% nos indivíduos intubados com problemas respiratórios, ao contrário de outra série (Özgür et al. 2014), que relata uma mortalidade de 75% em doentes com pneumonia por *Acinetobacter baumannii* em ventilação mecânica.

A infecção por *Acinetobacter baumannii* pode resultar em vários síndromas clínicos infecciosos (Tal-Jasper et al. 2016). Neste trabalho, o aparelho respiratório foi o mais frequentemente atingido, em 46,7% dos casos, semelhante ao observado por outros autores (Sunshine et al. 2007), que relatam este local em 50% dos casos de sua série. Tal poderá ter origem no índice elevado de doentes submetidos a ventilação mecânica prolongada em nossa série, uma média de 48,1 dias. Estes mesmos autores expõem na mesma série o sítio sangue como segundo foco mais frequente (31%), diferindo do trabalho aqui apresentado, no qual se constatou que as feridas foram o segundo sítio mais comum, o que tem sido descrito por outros autores como um local emergente na literatura médica (Caricato et al. 2009). Na publicação de Munoz-Price et al. 2013, por exemplo, as feridas foram também o segundo local mais frequente de infecção (14%). Focos múltiplos ocorreram apenas em 4,4% dos indivíduos estudados, apesar de mais de 80% dos doentes terem sido submetidos simultaneamente a vários procedimentos invasivos, como cateterismo venoso central, cateterismo vesical, sonda nasogástrica e ventilação mecânica.

Sheng et al. (2010) descreveram leucocitose ou leucopenia como possíveis achados laboratoriais nas infecções por *Acinetobacter baumannii*. Esses mesmos autores descrevem nesta série uma tendência estatisticamente significativa ($p=0,03$) para uma maior predominância de leucocitose ou leucopenia nos casos de infecção por *Acinetobacter baumannii* resistente aos carbapenêmicos. Os autores informam presença de uma destas duas alterações em 64,8% dos infetados por estirpes resistentes e em 49,5% por estirpes sensíveis. Os resultados desta tese indicam também uma maior tendência de leucocitose nos doentes do grupo resistente, mas sem atingir significância estatística.

É sempre complexo avaliar a nefrotoxicidade medicamentosa em um ambiente de doentes críticos com vários fatores que podem contribuir para este fim (Falagas et al. 2009), tal como doenças concomitantes e o uso de múltiplos fármacos com potencial nefrotóxico, como as polimixinas. Alguns autores (Hartzell et al. 2009) relatam uma incidência de disfunção renal aguda de 45% em 66 pacientes doentes expostos às polimixinas, inclusive com necessidade de retirada do fármaco em 21% destes. Na presente série dos 18 indivíduos a quem foi administrada polimixina, em 30% existiu elevação da creatinina acima de 1,2 mg/dl, considerado como marcador de disfunção renal (Kellum et al. 2008). Estes resultados reforçam o potencial de nefrotoxicidade das polimixinas. A nenhum dos doentes que usou polimixinas e cursou com elevação de creatinina foi suspensa a medicação em função da disfunção.

Há mais de quatro décadas que tem sido relatado na literatura médica taxas de infecção nosocomial por *Acinetobacter baumannii* mais elevadas no verão do que em outras estações do ano (Munoz-Price et al. 2008). Investigação específica disponível (McDonald et al. 1999) aponta que tais infecções são aproximadamente 50% mais prevalentes durante o verão do que em outras épocas do ano. Contrariamente, na população estudada a maioria (57,8%) das infecções ocorreu nos meses considerados mais frios na região. A questão da sazonalidade com tendência a surtos durante o verão pode ser mais marcante nas infecções comunitárias por *Acinetobacter baumannii*, segundo Falagas et al. 2007. Assim, poderá especular-se que a não existência de casos

comunitários poderá ser a razão pela qual os resultados da relação entre a infecção pelo microrganismo que se estudou e sazonalidade foram diferentes no presente estudo.

Acinetobacter baumannii é considerado um patógeno oportunista que causa infecções em doentes graves (Lemos et al. 2013) e debilitados (Garnacho-Montero 2010). Sendo assim é frequente encontrar-se em muitos trabalhos uma alta frequência de doentes com co-morbilidades (Zilberberg et al. 2016; Kwon et al. 2007; Munoz-Price et al. 2013). Em uma série (Sheng et al. 2010), por exemplo, todos os doentes estudados tinham co-morbilidades sistêmicas. No presente estudo doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 foram as duas co-morbilidades mais frequentemente encontradas. A presença de doenças cardiovasculares também foi marcante em um estudo (Gu et al. 2016) com presença de hipertensão arterial em 51,9% e acidente vascular cerebral em 20,1%. Diabetes mellitus tipo 2 foi observado em 33% dos participantes desta série, em divergência ao encontrado por outros autores como Wareham et al. 2008, que relatam diabetes mellitus tipo 2 em 3,7% dos casos. Diabetes mellitus tem sido relacionado com o aumento de recorrência e colonização persistente por *Acinetobacter baumannii* (Lin et al. 2016). Esta situação pode estar relacionada com um maior risco de infecção por estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos, mas no presente estudo e apesar de haver um número maior de infecções por estirpes resistentes entre os diabéticos, não foi estatisticamente significativo.

A relação entre neoplasias malignas e infecção por *Acinetobacter baumannii* é relatada em alguns estudos na literatura médica (Turkoglu et al. 2011; Fukuta et al. 2013), sobretudo com neoplasias hematológicas. Neste trabalho foram detetadas neoplasias câncer em 17,7% dos participantes, numa frequência maior do que em outra fonte (Wareham et al. 2008), que as relata em 7,5% dos doentes. Apenas um caso de neoplasia hematológica foi detetado neste trabalho de tese. A frequente associação entre carcinoma e internamento prolongado pode ser uma das explicações para tal achado nesta presente pesquisa.

A associação entre o uso recente de antibacterianos e o aparecimento da infecção por *Acinetobacter baumannii* está bem estabelecido na literatura médica (Towner 2009). Certos antibióticos como as cefalosporinas e as quinolonas podem representar um risco maior para infecção por esta bactéria (Lynch et al. 2017; Munoz-Price et al. 2008). Na presente série, destaca-se o facto de a todos os doentes estudados terem sido prescritos antibacterianos anteriormente ao isolamento de *Acinetobacter baumannii* em cultura. Na literatura médica podem encontrar-se situações semelhantes (Sheng et al. 2010), que revelam o uso prévio de antibacterianos em 87,9% dos casos. O destaque maior no estudo que se apresenta quanto ao uso de antibacterianos é a observação que a 73,4% dos doentes foram prescritos piperacilina e quinolonas, isolada ou combinadamente. A utilização de piperacilina em larga escala diverge de outra série (Chopra 2013), que descreve o uso deste antibiótico em apenas 31% dos doentes. O uso excessivo de quinolonas pode explicar a perda de atividade das mesmas contra o *Acinetobacter baumannii*, ao contrário do que era observado até a década de 1990, quando as quinolonas ainda tinham uma boa atividade contra esta bactéria (Towner 2009).

Um ponto importante no estudo da evolução clínica dos indivíduos com infecção por *Acinetobacter baumannii* é a avaliação da permanência hospitalar prolongada. Esta variável tem sido apontada como estatisticamente relevante para comparações entre infecções por *Acinetobacter baumannii* sensível ou resistente aos carbapenémicos, com tendência a uma maior permanência hospitalar entre os doentes com estirpes resistentes (Sheng et al. 2010). Nesta tese, os resultados apresentaram também uma diferença estatisticamente significativa para esta variável, com uma maior permanência hospitalar dos doentes nos quais se detetaram estirpes resistentes de *Acinetobacter baumannii*.

Nas últimas três décadas tem sido documentado um aumento substancial nas taxas de resistência antibacteriana de *Acinetobacter baumannii* com algumas séries a relatarem taxas de multirresistência de aproximadamente 30% (Karageorgopoulos et al. 2008). Obviamente que isto constitui um sério problema de saúde pública. Na atual investigação, 68,8% dos participantes tinham infecção por estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenémicos. Desde o início da década de 90 que tem vindo a ser relatada resistência, sendo agora um fenómeno

observado em todo o mundo (Kempf et al. 2012). Na literatura médica encontra-se este mesmo perfil de resistência aos carbapenêmicos, que varia entre 50% a 98% (Gu et al. 2016, Wareham et al. 2008). Uma ampla variação pode existir de acordo com a região geográfica (Towner 2009). Apesar de haver relatos de resistência à polimixina na literatura médica atual (Srinivas et al. 2017), tal não se verificou na população aqui estudada. As polimixinas parecem ser a opção mais efetiva contra *Acinetobacter baumannii* multirresistente (Falagas et al. 2009).

Os aminoglicosídeos (gentamicina ou amicacina) foram a opção dada no antibiograma em 57,8% dos casos deste estudo. Outra fonte da literatura informa suscetibilidade à amicacina em 35% dos doentes (Higgins et al. 2010). Esta tem sido mencionada como uma opção na literatura (Singkham-in et al. 2018) como efeito sinérgico contra *Acinetobacter baumannii* resistente. A tigeciclina foi aqui considerada, de acordo com a avaliação do antibiograma, uma opção para 66,6% dos participantes em divergência com uma outra fonte da literatura que informa uma suscetibilidade à tigeciclina superior a 80% dos casos (Higgins et al. 2010). Estudos clínicos que avaliaram a eficácia da tigeciclina para infecções graves por *Acinetobacter baumannii* são limitados (Lynch et al. 2017). A recente referência (Al-Sweih et al. 2011) à resistência a todas as classes de antibióticos em certas áreas geográficas do globo não foi identificada na investigação para esta tese.

A taxa de mortalidade encontrada nos indivíduos infetados por *Acinetobacter baumannii* varia amplamente na literatura médica, de cerca de 30% a 75%, dependendo do local estudado, das co-morbilidades e gravidade da doença (Lynch et al. 2017). Uma publicação brasileira relata uma mortalidade intra-hospitalar de 72,7% (Dias et al. 2017). Na população estudada a mortalidade foi de 46,7%, a qual também variou de acordo o local atingido e com as co-morbilidades. Neste estudo existiu uma mortalidade mais elevada nos doentes com bacteriemia (62,5%), sendo diferente de outra fonte da literatura que relata uma taxa de mortalidade de 33,6% (Lee et al. 2014). A mortalidade foi de 46,7% para a infecção do aparelho respiratório na presente série de doentes, mas uma outra publicação por Gu et al. 2016 descreve uma taxa de mortalidade de 61,2%, mesmo em um período de avaliação de apenas 14 dias. A menor mortalidade no atual

estudo foi na infecção das feridas (27,2%). Tanto quanto é do nosso conhecimento, não existem estudos científicos com ênfase em mortalidade nas infecções por *Acinetobacter baumannii* em feridas.

É um desafio determinar o verdadeiro impacto da infecção por *Acinetobacter baumannii* na evolução e na mortalidade dos indivíduos infetados (Nutman et al. 2014), uma vez que a gravidade da doença subjacente à infecção pela referida bactéria é um fator predisponente, embora alguns autores descrevam uma contribuição indubitável dos microrganismos multirresistentes na mortalidade causada por esta infecção (Lynch et al. 2017). Sendo assim, a avaliação da gravidade da doença é importante na identificação de indicadores de predição independentes de evolução (Nutman et. 2014). Para tal, utiliza-se o “score” S.O.F.A (*Sequential Organ Failure Assessment*), cujo valor médio encontrado para os doentes sobreviventes foi de 7 e para os falecidos de 9. Valores diferentes ao encontrado por outra publicação (Nutman et al. 2014), que relata um S.O.F.A médio para os sobreviventes de 4,8 e para os falecidos de 7,4. No referido estudo cada ponto adicional no “score” agregou aumento de risco na mortalidade. Lembramos que o escore S.O.F.A foi considerado em um estudo como preditor de mortalidade entre os doentes infetados por *Acinetobacter baumannii* e altamente correlacionado ao amplamente conhecido APACHE II (Chen et al. 2011). Na presente série não houve diferenças estatisticamente significativas nesse “score” entre os indivíduos infetados com as estirpes sensíveis ou resistentes aos carbapenêmicos. A gravidade clínica da população estudada ficou bem expressa na documentação em que a maioria dos doentes pontuou nove ou mais pontos neste “score” (Vincent et al. 1998).

Atualmente, existe discussão na literatura médica sobre diferenças de mortalidade entre as infecções por estirpes de *Acinetobacter baumannii* sensíveis e resistentes aos carbapenêmicos (Spellberg et al.2014). A mortalidade encontrada em fonte da literatura é diferente entre esses dois grupos (Lee et al. 2014), a qual revela uma mortalidade de 70% para o grupo infetado com estirpes resistentes e de 25% para aqueles com estirpes sensíveis e outra publicação revelou uma mortalidade de 27% nas que apresentaram resistência (Perez et al. 2010). Ainda em outro estudo a mortalidade

foi de 26% e 18%, respetivamente para os infetados com estirpes resistentes e sensíveis (Sunenshin et al. 2007). Na Europa, em uma revisão da literatura de surtos envolvendo estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenémicos foi encontrada uma taxa de mortalidade que variou de 3% a 67% (Kempf et al. 2012). Em uma revisão sistemática e meta-análise (Lemos et al. 2013), doentes do grupo com microrganismos resistentes aos carbapenémicos tiveram uma mortalidade significativamente mais elevada do que os do grupo com estirpes sensíveis (*odds ratio* = 2.22; 95% IC = 1.66-2.98).

No presente trabalho, não se observaram diferenças estatisticamente significativas entre os dois grupos citados: 50% vs de 45,2% nos grupos com estirpes resistentes e sensíveis, respetivamente. Este achado pode refletir a semelhança de gravidade entre os dois grupos da série de doentes aqui estudada, substanciada pela similaridade do “score” S.O.F.A entre os que estavam infetados com estirpes sensíveis e resistentes. Esta informação pode validar o argumento expresso por alguns autores que questionam que o perfil de resistência do *Acinetobacter baumannii* tenha impacto na mortalidade quando confrontado com os aspetos de gravidade da doença de base (Boyle et al. 2015). Todavia, independentemente de qualquer aspecto adicional, as infeções mais graves por *Acinetobacter baumannii*, sobretudo, das vias respiratórias e bacteriémia (Lynch et al. 2017; Boyle et al. 2015) estão associadas a uma mortalidade elevada, conforme também anotado no presente estudo.

O corrente estudo teve algumas limitações. Entre estas, podemos mencionar a natureza retrospectiva do estudo, a condução em apenas um único centro e a grande heterogeneidade dos fatores predisponentes à infeção. No entanto, um dos pontos positivos do estudo foi uma relativa homogeneidade da gravidade dos doentes entre os infetados por estirpes resistentes e sensíveis, a gerar uma possível explicação ao resultado obtido de que o perfil de resistência da bactéria *Acinetobacter baumannii* não influencia no aumento da mortalidade.

Em suma, este estudo descreveu os achados epidemiológicos e evolutivos das infecções por *Acinetobacter baumannii* sensível e resistente aos carbapenêmicos. Como conclusão, o estudo revelou que tais infecções têm um grande impacto na morbidade e mortalidade em um hospital de dimensão média no nordeste brasileiro, porém sem diferenças estatísticas na taxa de mortalidade entre os doentes infetados com estirpes de *Acinetobacter baumannii* sensíveis e resistentes aos carbapenêmicos. Todavia, medidas para minimizar o tempo de permanência hospitalar e a exposição aos antibióticos se impõem, uma vez que estes dois fatores de risco foram os de maior destaque na aquisição das estirpes de *Acinetobacter baumannii* resistentes aos carbapenêmicos.

5. Referência Bibliográfica

1. **Al-Sweih NA, Al-Hubail MA, Rotimi VO.** Emergence of tigecycline and colistin resistance in *Acinetobacter* species isolated from patients in Kuwait hospitals. *J Chemother* [Internet]. 2011;23(1):13–6.
2. **Barbier F, Lisboa T, Nseir S.** Understanding why resistant bacteria are associated with higher mortality in ICU patients. *Intensive Care Med.* 2016;42(12):2066–9.
3. **Boyle DP, Zembower TR.** Beyond Epidemiology and Management of Emerging Drug-Resistant Gram-Negative Bacteria. 2015;
4. **Cai Y, Chai D, Wang R, Liang B, Bai N.** Colistin resistance of *Acinetobacter baumannii*: Clinical reports, mechanisms and antimicrobial strategies. *J Antimicrob Chemother.* 2012;67(7):1607–15.
5. **Caricato A, Montini L, Bello G, Michetti V, Maviglia R, Bocci MG, et al.** Risk factors and outcome of *Acinetobacter baumannii* infection in severe trauma patients. *Intensive Care Med.* 2009;35(11):1964–9.
6. **Chen S-J, Chao T-F, Chiang M-C, Kuo S-C, Chen L-Y, Yin T, et al.** Prediction of patient outcome from *Acinetobacter baumannii* bacteremia with Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) and Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scores. *Intern Med.* 2011;50(8):871–7.
7. **Chopra I, Schofield C, Everett M, O'Neill A, Miller K, Wilcox M, et al.** Treatment of health-care-associated infections caused by Gram-negative bacteria: a consensus statement. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(2):133–9.
8. **Chopra T, Marchaim D, Awali RA, Krishna A, Johnson P, Tansek R, et al.** Epidemiology of bloodstream infections caused by *Acinetobacter baumannii* and impact of drug resistance to both carbapenems and ampicillin-sulbactam on clinical outcomes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57(12):6270–5.
9. **Dias VC, Resende JA, Bastos AN, Bastos LQDA, Bastos VQDA, Bastos RV, et al.** Epidemiological, Physiological, and Molecular Characteristics of a Brazilian Collection of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Microb Drug Resist*
10. **Dijkshoorn L, Nemec A, Seifert H.** An increasing threat in hospitals: Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*. *Nat Rev Microbiol.* 2007;5(12):939–51.

11. **Falagas ME, Bliziotis IA, Siempos II.** Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii* infections in critically ill patients: A systematic review of matched cohort and case-control studies. *Crit Care*. 2006;10(2).
12. **Falagas ME, Rafailidis PI.** Attributable mortality of *Acinetobacter baumannii*: No longer a controversial issue. *Crit Care*. 2007;11(3):11–3.
13. **Falagas ME, Rafailidis PI.** Nephrotoxicity of Colistin: New Insight into an Old Antibiotic. *Clin Infect Dis*. 2009;48(12):1729–31.
14. **Fournier PE.** The Epidemiology and Control of *Acinetobacter baumannii* in Health Care Facilities HABITAT. 2006;42.
15. **Fukuta Y, Muder RR, Agha ME, Clarke LG, Wagener MM, Hensler AM, et al.** Risk factors for acquisition of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* among cancer patients. *Am J Infect Control*. 2013;41(12):1249–52.
16. **Garnacho J, Sole-Violan J, Sa-Borges M, Diaz E, Rello J.** Clinical impact of pneumonia caused by *Acinetobacter baumannii* in intubated patients: A matched cohort study. *Crit Care Med*. 2003;31(10):2478–82.
17. **Garnacho-Montero J, Amaya-Villar R.** Multiresistant *Acinetobacter baumannii* infections: Epidemiology and management. *Curr Opin Infect Dis*. 2010;23(4):332–9.
18. **Gu Z, Han Y, Meng T, Zhao S, Zhao X, Gao C, et al.** Risk Factors and Clinical Outcomes for Patients With *Acinetobacter baumannii* Bacteremia. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(9):e2943.
19. **Hartzell JD, Neff R, Ake J, Howard R, Olson S, Paolino K, et al.** Nephrotoxicity Associated with Intravenous Colistin (Colistimethate Sodium) Treatment at a Tertiary Care Medical Center. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2009;48(12):1724–8.
20. **Kellum JA.** Definition and classification of acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2008;109(4):182–7.
21. **Higgins PG, Dammhayn C, Hackel M, Seifert H.** Global spread of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*. *J Antimicrob Chemother*. 2009;65(2):233–8.
22. **Karageorgopoulos DE, Falagas ME.** Current control and treatment of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2008;8(12):751–62.
23. **Kempf M, Rolain JM.** Emergence of resistance to carbapenems in *Acinetobacter baumannii* in Europe: Clinical impact and therapeutic options. *Int J Antimicrob Agents*. 2012;39(2):105–14.

24. **Kollef MH, Niederman MS.** Why is *Acinetobacter baumannii* a problem for critically ill patients? *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2170–2.
25. **Kwon KT, Oh WS, Song JH, Chang HH, Jung SI, Kim SW, et al.** Impact of imipenem resistance on mortality in patients with *Acinetobacter* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother.* 2007;59(3):525–30.
26. **Lee H-Y, Chen C-L, Wu S-R, Huang C-W, Chiu C-H.** Risk Factors and Outcome Analysis of *Acinetobacter baumannii* Complex Bacteremia in Critical Patients*. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1081–8.
27. **Lemos E, de la Hoz F, Einarson T, McGhan W, Quevedo E, Castañeda C, et al.** Carbapenem resistance and mortality in patients with *Acinetobacter baumannii* infection: systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect.* 2014;20(5):416–23.
28. **Lin CY, Chen YM, Lin MC, Chang YP, Chao TY, Wang CC, et al.** Risk factors of multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii* recurrence after successful eradication in ventilated patients. *Biomed J.* 2016;39(2):130–8.
29. **Livermore DM, Hill RLR, Thomson H, Charlett A, Turton JF, Pike R, et al.** Antimicrobial treatment and clinical outcome for infections with carbapenem- and multiply-resistant *Acinetobacter baumannii* around London. *Int J Antimicrob Agents.* 2010;35(1):19–24.
30. **Lynch JP, Zhanel GG, Clark NM.** Infections Due to *Acinetobacter baumannii* in the ICU: Treatment Options. *Semin Respir Crit Care Med.* 2017;38(3):311–25.
31. **McDonald LC, Banerjee SN, Jarvis WR.** Seasonal Variation of *Acinetobacter* Infections: 1987-1996. *Clin Infect Dis [Internet].* 1999;29(5):1133–7.
32. **Metan G, Sariguzel F, Sumerkan B.** Factors influencing survival in patients with multi-drug-resistant *Acinetobacter* bacteraemia. *Eur J Intern Med [Internet].* 2009;20(5):540–4.
33. **Marcantonio ER.** Delirium in Hospitalized Older Adults. *N Engl J Med [Internet].* 2017;377(15):1456–66.
34. **Munoz-Price LS, Arheart K, Nordmann P, Boulanger AE, Cleary T, Alvarez R, et al.** Eighteen years of experience with *acinetobacter baumannii* in a tertiary care hospital*. *Crit Care Med.* 2013;41(12):2733–42.
35. **Munoz-Price LS, Rosa R, Castro JG, Laowansiri P, Latibeaudiere R, Namias N, et al.** Evaluating the Impact of Antibiotic Exposures as Time-Dependent Variables on the Acquisition of Carbapenem-Resistant *Acinetobacter baumannii*. *Crit Care Med.* 2016;44(10):e949–56.
36. **Munoz-Price LS, Weinstein RA.** *Acinetobacter* Infection. *N Engl J Med [Internet].* 2008;358(12):1271–81.

37. **Niederman MS, Kollef MH.** The road forward in the management of Acinetobacter infections in the ICU. *Intensive Care Med.* 2015;41(12):2207–9.
38. **Nutman A, Glick R, Temkin E, Hoshen M, Edgar R, Braun T, et al.** A case-control study to identify predictors of 14-day mortality following carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii bacteraemia. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2014;20(12):O1028–34.
39. **Paterson, D.L.; Peleg, A.Y.** Acinetobacter Infections. In Longo, D.L.; Kasper, L.D. 19th *Harrison's Principles of Internal Medicine*. McGrawHill. 2016; vol1: 1258-1260
40. **Perez F, Endimiani A, Ray AJ, Decker BK, Wallace CJ, Hujer KM, et al.** Carbapenem-resistant acinetobacter baumannii and klebsiella pneumoniae across a hospital system: Impact of post-acute care facilities on dissemination. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65(8):1807–18.
41. **Phillips, M.** Acinetobacter Species. In Bennett, J.E.; Dolin, R. 8th *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases* Elsevier Saunders. 2015; vol 1 : 3427-3438.
42. **Poirel L, Nordmann P.** Carbapenem resistance in Acinetobacter baumannii: Mechanisms and epidemiology. *Clin Microbiol Infect* [Internet]. 2006;12(9):826–36.
43. **Özgür ES, Horasan ES, Karaca K, Ersöz G, Nayci Atiş S, Kaya A.** Ventilator-associated pneumonia due to extensive drug-resistant Acinetobacter baumannii: Risk factors, clinical features, and outcomes. *Am J Infect Control.* 2014;42(2):206–8.
44. **Qureshi ZA, Hittle LE, O'Hara JA, Rivera JI, Syed A, Shields RK, et al.** Colistin-resistant acinetobacter baumannii: Beyond carbapenem resistance. *Clin Infect Dis.* 2015;60(9):1295–303.
45. **Rossi F.** The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis.* 2011;52(9):1138–43.
46. **Routsi C, Pratikaki M, Platsouka E, Sotiropoulou C, Papas V, Pitsiolis T, et al.** Risk factors for carbapenem-resistant Gram-negative bacteremia in intensive care unit patients. *Intensive Care Med.* 2013;39(7):1253–61.
47. **Sheng WH, Liao CH, Lauderdale TL, Ko WC, Chen YS, Liu JW, et al.** A multicenter study of risk factors and outcome of hospitalized patients with infections due to carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii. *Int J Infect Dis.* 2010;14(9):764–9.
48. **Singkham-in U, Chatsuwan T.** In vitro activities of carbapenems in combination with amikacin, colistin, or fosfomycin against carbapenem-resistant Acinetobacter baumannii clinical isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2018;

49. **Srinivas P, Rivard K.** Polymyxin Resistance in Gram-negative Pathogens. *Curr Infect Dis Rep.* 2017;19(11):7–9.
50. **Spellberg B, Bonomo AR.** The Deadly Impact of Extreme Drug Resistance in *Acinetobacter baumannii*. *Crit Care Med.* 2014;42(5):1289-1291.
51. **Sunenshine RH, Wright MO, Maragakis LL, Harris AD, Song X, Hebden J, et al.** Multidrug-resistant *Acinetobacter* infection mortality rate and length of hospitalization. *Emerg Infect Dis.* 2007;13(1):97–103.
52. **Tal-Jasper R, Katz DE, Amrami N, Ravid D, Avivi D, Zaidenstein R, et al.** Clinical and epidemiological significance of carbapenem resistance in *Acinetobacter baumannii* infections. *Antimicrob Agents Chemother.* 2016;60(5):3127–31.
53. **Towner KJ.** *Acinetobacter*: an old friend, but a new enemy. *J Hosp Infect [Internet].* 2009;73(4):355–63.
54. **Turkoglu M, Mirza E, Tunçcan ÖG, Erdem GU, Dizbay M, Yağci M, et al.** *Acinetobacter baumannii* infection in patients with hematologic malignancies in intensive care unit: Risk factors and impact on mortality. *J Crit Care.* 2011;26(5):460–7.
55. **Villar M, Cano ME, Gato E, Garnacho-Montero J, Miguel Cisneros J, Ruíz de Alegría C, et al.** Epidemiologic and Clinical Impact of *Acinetobacter baumannii* Colonization and Infection. *Medicine (Baltimore) [Internet].* 2014;93(5):202–10.
56. **Vincent JL, de Mendonça A, et al.** Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med.* 1998 Nov;26(11):1793-800
57. **Wareham DW, Bean DC, Khanna P, Hennessy EM, Krahe D, Ely A, et al.** Bloodstream infection due to *Acinetobacter* spp: Epidemiology, risk factors and impact of multi-drug resistance. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2008;27(7):607–12.
58. **Watkins RR, Bonomo RA.** Overview: Global and Local Impact of Antibiotic Resistance. 2016;30:313–22.
59. **Zilberberg MD, Nathanson BH, Sulham K, Fan W, Shorr AF.** Multidrug resistance, inappropriate empiric therapy, and hospital mortality in *Acinetobacter baumannii* pneumonia and sepsis. *Crit Care.* 2016;20(1):1–10.

6. Anexos

6.1 – Questionário estruturado

Nome _____ Idade _____ Sexo _____ Data da internação _____

data da alta _____ data do óbito _____ Diagnósticos principais na admissão hospital _____ Sinais e sintomas _____ Dispositivos invasivos : quais? duração? _____ antibióticos usados ? tempo ? _____ data da cultura positiva para *Acinetobacter baumannii* _____ leucograma do dia da cultura _____ dados vitais do dia da cultura _____ uso de noradrenalina? - _____ co-morbidades ? _____ escore SOFA do dia da cultura _____ creatinina antes e depois da polimixina _____ plaquetas do dia da cultura _____ bilirrubinas do dia da cultura _____ relação PaO₂/FiO₂ _____ usuário de serviços Home-Care _____ foco infeccioso ? _____ espécime coletada para cultura _____ perfil de sensibilidade ? _____ resistente ou sensível aos carbapenêmicos _____